

⑫ 公開特許公報(A)

昭63-258891

⑬ Int.Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和63年(1988)10月26日

C 07 H 19/16
A 61 K 31/70

ADY

7417-4C
7431-4C

審査請求 未請求 請求項の数 9 (全13頁)

⑮ 発明の名称 治療用ヌクレオシド化合物

⑯ 特 願 昭63-80186

⑰ 出 願 昭63(1988)3月31日

優先権主張 ⑱ 1987年4月3日 ⑲ イギリス(GB) ⑳ 8708050

⑳ 発 明 者 ジョエル バン タツ アメリカ合衆国ノースカロライナ州ダーハム, レッドナム
トル ストリート 2306 - ジー㉑ 発 明 者 トーマス アンソニー アメリカ合衆国ノースカロライナ州チャペル ヒル, ロー
クレニツトスキー レル ヒル ロード 106㉒ 出 願 人 ザ ウェルカム ファ イギリス国ロンドン, エヌダブリュ1 2 ビービー, ユー
ウンダーション リミ ストン ロード 183-193
テッド

㉓ 代 理 人 弁理士 浅 村 皓 外2名

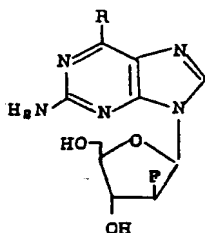
明 細 書

1. 発明の名称

治療用ヌクレオシド化合物

2. 特許請求の範囲

(1) 一般式(I)

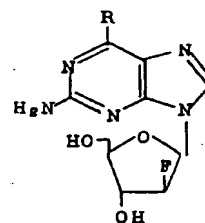


(I)

(式中 R は水素、ヒドロキシ、C₁~6 アルキル、
C₁~6 アルコキシ、アミノまたは置換基として
C₁~6 アルキル、C₁~6 アルコキシまたは C₃~6 シ
クロアルキルを有するアミノを被わす)

で示される化合物、およびその医薬的に許容され
うる誘導体であり、(ただし R がヒドロキシまたは
アミノである場合を除く化合物)。

(2) 医学的治療に使用するための、一般式(I)A



(I)A

(式中 R は水素、ヒドロキシ、C₁~6 アルキル、
C₁~6 アルコキシ、アミノまたは置換基として
C₁~6 アルキル、C₁~6 アルコキシまたは C₃~6 シ
クロアルキルを有するアミノを被わす)

で示される化合物またはその医薬的に許容されう
る誘導体。

(3) 医学的治療に使用するための、2, 6-ジア
ミノ-9-(2-デオキシ-2-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)-9H-プリン。

(4) 医学的治療に使用するための、9-(2-デオ
キシ-2-フルオロ-β-D-アラビノフラノ
シル)グアニン。

(5) ヒトレトロウイルス感染の処置または予防に

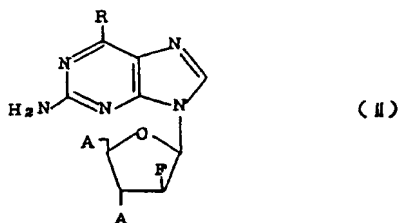
使用するための、請求項2、3または4のいずれか一項に記載の化合物。

(6) ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染の処置または予防に使用するための、請求項5に記載の化合物。

(7) 後天性免疫不全症候群(AIDS)の処置または予防に使用するための、請求項2に記載の化合物。

(8) 請求項1に記載の式(I)で示される化合物の製造方法であつて、

(a) 式(II)



(式中Rは前記定義のとおりであり、そしてAはヒドロキシ基またはその医薬的に許容されうる誘

導体、この化合物をその医薬的に許容されうる誘導体に変換する工程

(ii) 式(I)で示される化合物の医薬的に許容されうる誘導体が生成された場合に、この化合物を式(I)で示される化合物またはその異なる誘導体に変換する工程、

の一つまたは二つ以上を行なうことを含む、製造方法。

(9) 活性成分として、請求項2に記載の式(I)Aで示される化合物またはその医薬的に許容されうる誘導体を、医薬的に許容されうる担体とともに含有する医薬組成物。

3. 発明の詳細な説明

本発明は医学的治療、特にウイルス感染、特に人間レトロウイルス感染の処置または予防に使用するための取る群の2'-フルオロヌクレオシド化合物に関する。

AIDSは素質が致命的日和見感染にさらされる免疫抑制または免疫不全症である。特徴的に、AIDSはT細胞、特にOKT⁴表面マーカーを担持す

導体基の先駆基を表わす)

で示される化合物を、該先駆基を相当する所望の基に変換する作用をする反応剤とまたは反応条件下に反応させる、あるいは

(b) 式(III)



(式中Bは本発明による化合物の必須のプリン部分を表わす)

で示されるプリン塩基またはその官能性等価化合物を式(III)で示されるプリン塩基の9位置に所望のアラビノフラノシル環を導入する作用をする化合物と反応させる、あるいは

(c) 式(I)において、Rがヒドロキシである相当する化合物を製造する場合に、式(I)において、Rがアミノである相当する化合物を、該アミノ基をヒドロキシ基に変換する作用をする反応剤(たとえばアデノシンデアミナーゼ)と反応させる、その後または上記反応と同時的に、次の任意の変換工程:

(ii) 式(I)で示される化合物が生成された場合

るヘルパー誘発因子サブセットの漸進的衰弱を付随する。

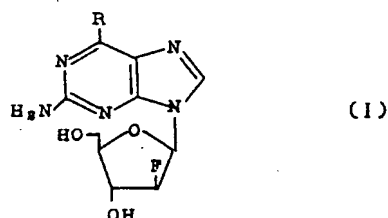
人間免疫不全ウイルス(HIV)はAIDSの患者またはしばしばAIDSに進行する徴候および症候を有する患者から再現性をもつて単離されている。HIVは細胞変性であり、そしてOKT⁴-担持T細胞に好んで感染し、これを破壊するように見える。現在、HIVはAIDSの病原体であると一般に認識されている。

AIDSの病原体としてHIVが発見されて以来、AIDSの処置に有効であることができる抗-HIV化学治療剤に係り多くの提案がなされている。一例として、ヨーロッパ特許明細書第196185号には3'-アジド-2'-デオキシチミジン[この化合物は承認名ジドバジン(zidovudine)を有する]およびその医薬的に許容されうる誘導体、ならびにこれらの化合物のAIDSおよび付随臨床症状を含む人間レトロウイルス感染における使用が記載されている。

ここに、下記的一般式(I)で示される取る群の

2'-フルオロスクレオシド化合物がHIVに対し格別に強力な活性を有し、この活性がこれらの化合物およびそれらの誘導体をAIDSおよび関連症状の処置または予防に有用にすることが見いだされた。

前記2'-フルオロスクレオシド化合物は下記の一般式を有する：



〔式中Rは水素、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ（たとえばメトキシまたはエトキシ）、アミノまたは置換基として C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシまたは C_{3-6} シクロアルキルを有するアミノ（たとえば、シクロプロピルアミノ）を表わす〕。以下の記載において、式(1)で

9-(2-デオキシ-2-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)-9H-プリン

4) 2-アミノ-9-(2-デオキシ-2-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)-6-メトキシ-9H-プリン

5) 2-アミノ-9-(2-デオキシ-2-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)-6-エトキシ-9H-プリン

6) 2-アミノ-9-(2-デオキシ-2-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)-9H-プリン。

上記化合物1はその高い抗HIV活性により特に好ましい。

従つて、一態様において、本発明は医学的治療、特にウイルス感染、特に人間レトロウイルス感染の処置または予防に使用するための本発明による化合物を提供する。

本発明に従い処置または予防できるレトロウイルス感染の例は人間免疫不全ウイルス(HIV)、HIV-2および人間T-細胞リンパ趨向性ウイル

スされる化合物およびそれらの医薬的に許容されうる誘導体を本発明による化合物と称する。

式(1)において、Rがヒドロキシまたはアミノである化合物は文献、たとえばJ.A. Montgomery等によるJ. Med. Chem., 1986年、29、2389~2392頁にすでに記載されており、また、この文献にはこの化合物の細胞毒性評価が記載されている。Rが水素である式(1)の化合物はヨーロッパ特許出願第86/1144/2号に記載されている。

本発明はまた新規化合物として、Rがヒドロキシまたはアミノである式1で示される化合物を除いて、上記式(1)で示される化合物およびそれらの医薬的に許容されうる誘導体を包含する。

本発明の特に好ましい化合物は下記の化合物を包含する：

1) 2,6-ジアミノ-9-(2-デオキシ-2-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)-9H-プリン

2) 9-(2-デオキシ-2-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)グアニン

3) 2-アミノ-6-(シクロプロピルアミノ)

ス(HTLV)、たとえばHTLV-IまたはHTLV-IV感染のような人間レトロウイルス感染を包含する。本発明による化合物はAIDSおよびAIDS関連症候群(ARC)、進行性全身のリンパ節障害(PGL)、AIDS関連神経学的症状(たとえば多発性硬化症または熱帯性不全対麻痺)、抗-HIV抗体-陽性およびHIV-陽性症状、カボジ肉腫および血小板減少性紫斑症のような関連臨床症状の処置または予防に特に有用である。本発明による化合物はまた、乾燥の処置または予防にも使用できる。

もう一つの態様において、本発明はウイルス感染、特に人間レトロウイルス感染の処置または予防用の医薬品の製造における本発明による化合物の使用を提供する。

本発明はさらにまた、本発明による化合物の有効量を人間対象に投与することを含む人間レトロウイルス感染の処置方法を提供する。

「医薬的に許容されうる誘導体」の用語はいづれかの医薬的に許容されうる塩、エステルまたはこのようなエステルの塩、あるいは受容者に投与

すると、式(1)で示される化合物を提供できる(直接にまたは間接的に)いずれか他の化合物を意味するものとする。

式(1)で示される化合物の好ましいエステルはエステル基の非カルボニル部分が直鎖状または分枝鎖状アルキル、アルコキシアルキル(たとえばメトキシメチル)、アラルキル(たとえばベンジル)、アリーールオキシアルキル(たとえばフェノキシメチル)、アリーール(たとえばフェニル)(この基は場合によりハロゲン、 C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルコキシで置換されていてもよい)、アルキル-またはアラルキル-スルホニルのようなスルホネートエステル(たとえばメタンスルホニル)、アミノ酸エステル(たとえば、L-バリンまたはL-イソロイシル)、およびモノ-、ジ-またはトリ-ホスフェートエステルから選ばれる。

前記エステルに係り、別段のことわりがないかぎり、存在するいずれかのアルキル部分は有利には炭素原子1~18個、特に炭素原子1~6個を

(probenicid)のようなグロクロン化(glucuronidation)阻害剤、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)のような免疫変調因子およびその他のたとえば、ヨーロッパ特許明細書第217580号に記載されているような薬剤と組合せて医学的治療に使用することができる。このような組合せ治療において、各化合物は別々にまたは組合せ組成物として同時に、あるいは異なる時機に、たとえば組合せ効果が得られるように順次、投与することができる。

本発明による化合物(本明細書においてまた、活性成分とも称する)は経口、直腸、鼻、局所(口腔内および舌下を含む)、膈および非経口(皮下、筋肉内、静脈内および皮内を含む)を含むいずれか適当な経路により治療用に投与することができる。好適な投与経路が受容者の症状および年齢、感染の種類および選ばれる活性成分により変わることは明らかである。

有する。これらのエステル中に存在するいずれかのアリーール部分は有利には、フェニル基を包含する。

上記化合物のいずれかに係る記述はその医薬的に許容されうる塩にもあてはめられる。

式(1)で示される化合物の医薬的に許容されうる塩の例はアルカリ金属(たとえばナトリウム)、アルカリ土類金属(たとえばマグネシウム)、アンモニウムおよび NX^+ (式中Xは C_{1-6} アルキルである)塩のような塩基性塩を包含する。

本発明による化合物は他の治療剤、たとえば3'-アジド-3'-デオキシ-チミジン(ジドパジン)、9-(2-ヒドロキシエトキシメチル)-グアニン[アシクロビル(acyclovir)]のようなアクリルヌクレオシド誘導体、2',3'-ジデオキシシチジン、2',3'-ジデオキシシアデノシンおよび2',3'-ジデオキシイノシンのような2',3'-ジデオキシヌクレオシド、α-インターフェロンのようなインターフェロン、ジビリダモールのようなヌクレオシド転移阻害剤、プロベニシド

一般に、適当な薬用量は一日当たり、受容者の体重1kg当たりで3.0~120mgの範囲、好ましくは一日当たり、受容者の体重1kg当たりで6~90mgの範囲、最も好ましくは一日当たり、受容者の体重1kg当たりで15~60mgの範囲である。望ましい薬用量は好ましくは一日のうちの適当な間隔で2回、3回、4回、5回、6回または7回以上に分けた分割薬用量で投与する。これらの分割薬用量は、たとえば単位投与形1個当たり活性成分10~1500mg、好ましくは20~1000mg、最も好ましくは50~700mgを含有する単位投与形で投与することができる。

実験により、約1~約75μM、好ましくは約2~50μM、最も好ましくは約3~約30μMの活性成分の最高血漿濃度が達成されるような薬用量が投与されるべきことが示唆された。これは、たとえば場合により塩類溶液中の活性成分の0.1~5%溶液を静脈注射するか、または活性成分約1~約100mg/kgを含有する丸塊として経口投与することにより達成することができる。

所望の血中レベルは連続灌流により約0.01～約5.0mg/kg/時を達成するかまたは活性成分約0.4～約15mg/kgを含有する断続的灌流により維持することができる。

活性成分は単独で投与することもできるが、活性成分は医薬組成物として投与すると好ましい。本発明の医薬組成物は前記で定義されているとおりの活性成分の少なくとも一種を、許容されうる担体の一種または二種以上および場合により、他の治療剤とともに含有する。各担体は組成物中の他の成分と適合し、しかも患者にとつて有害でないという観点から「許容されうる」ものであるべきである。組成物は経口、直腸、鼻、局所（口腔内および舌下を含む）、経または非経口（皮下、筋肉内、静脈内および皮内を含む）投与に適する組成物を包含する。組成物は都合良くは、単位投与形で提供することができ、調剤技術で良く知られているいずれかの方法により調製することができる。このような方法は活性成分を一種または二種以上の付属成分を構成する担体と配合する工程

レート、交叉結合したポビドン、交叉結合したナトリウムカルボキシメチルセルロース）、表面活性剤または分散剤と混合して、適当な機械で圧縮することにより調製することができる。成型錠剤は不活性液状稀釈剤で湿めさせた粉末状化合物の混合物を適当な機械で成型することにより調製することができる。錠剤は場合により、被覆することができ、あるいは刻目を入れることができ、また、たとえば所望の放出様相を得るために変化する割合で、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを用いて、その中に存在する活性成分のゆつくりした、または制御された放出が得られるように調製することができる。錠剤は所望により、胃以外の消化器系の一部で放出されるように、腸溶被覆を施すことができる。これは、塩基がプリンである場合に、このような化合物が酸加水分解を受け易いことから、特に有利である。

口腔内に局所投与するのに適する組成物は風味を付けた基材、通常シヨ糖およびアラビアゴムまたはトラガカントゴム中に活性成分を含有するト

を包含する。一般に、組成物は活性成分を液状担体または微粉碎された担体あるいはその両方と均一にそして均質に配合し、次いで必要に応じて、生成物を成形することにより調製する。

経口投与に適する本発明の組成物は、それぞれ予め定められた量の活性成分を含有するカプセル、カシユ剤または錠剤のような分離単位として、粉末または顆粒として、水性または非水性液体中の溶液または懸濁液として、あるいは水中油型液体エマルジョンまたは油中水型液体エマルジョンとして供与することができる。活性成分はまた、丸塊、紙剤またはペーストとして供与することもできる。

錠剤は、場合により一種または二種以上の補助成分とともに、圧縮または成型により調製することができる。圧縮錠剤は粉末または顆粒のような自由流動形の活性成分を、場合により結合剤（たとえばポビドン、ゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、滑剤、不活性稀釈剤、保存剤、崩壊剤（たとえばナトリウムデンプングリコ

ローチ剤、ゼラチンまたはグリセリンのような不活性基材中に活性成分を含有する香錠、または適当な液体担体中に活性成分を含有する口腔洗浄剤を包含する。

直腸投与用組成物は、たとえばカカオ脂またはサリチルエートを含む適当な基材を用いる坐薬として供与することができる。

腔投与に適する組成物は活性成分に加えて、当技術で適当であることが知られている担体を含むペツサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、フォームまたはスプレー製剤として供与することができる。

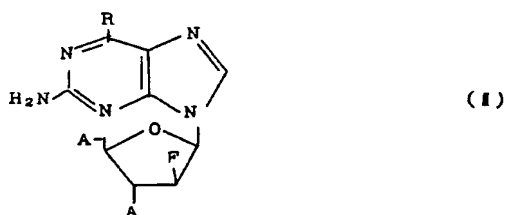
非経口投与に適する組成物は水性および非水性等張無菌注射溶液を包含し、この溶液は酸化防止剤、緩衝剤、静菌剤および組成物を対象受容者の血液と等張にする溶質を含有できる。非経口投与用組成物はまた水性および非水性無菌懸濁液を包含し、これは懸濁化剤および増粘剤を含有できる。これらの組成物は単位投与量または多回投与量の密封容器、たとえばアンプルおよびバイアルとし

て供与することができ、使用の直前に注射用水のような無菌担体を添加することが必要であるだけの凍結乾燥（真空凍結乾燥）状態で貯蔵することができる。すぐ使用できる注射溶液および懸濁液は従来開示されている種類の無菌の錠剤、顆粒および粉末から調製することができる。

好適な単位投与量組成物は前記したような活性成分の一日薬用量または一日分割薬用量、あるいはその適当な一部分を含有する組成物である。

本発明はさらにまた、本発明による化合物およびその医薬的に許容されうる誘導体の製造方法を包含し、この方法は下記の方法を包含する：

(A) 式



意の変換工程：

(i) 式(I)で示される化合物が生成された場合に、この生成物をその医薬的に許容されうる誘導体に変換する工程。

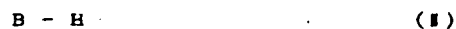
(ii) 式(I)で示される化合物の医薬的に許容されうる誘導体が生成された場合に、この誘導体を式(I)で示される化合物またはその異なる誘導体に変換する工程、の一つまたは二つ以上を行なう。

本発明による前記方法において、式(I)で示される化合物の先駆化合物ならびに前記の反応剤および反応条件がヌクレオシド合成化学分野において知られているものから選択されることは明らかである。このような変換方法の例を参考として下記に示すが、これらは式(I)で示される所望の化合物に応じて慣用の方法で変更できるものと理解されるべきである。特に、記述されている変換反応が不安定な基の望ましくない反応を生じさせる場合には、このような基を慣用の方法により保護し、引続いて、変換が完了した後に、この保護基を除去することができる。

(式中、Rは前記定義のとおりであり、そしてAはヒドロキシ基またはその医薬的に許容されうる誘導体基の先駆基を表わす)

で示される化合物を、該先駆基を相当する所望の基に変換する作用をする反応剤と、またはこのような条件下に、反応させる、あるいは

(B) 式



(式中、Bは本発明による化合物の必須のプリン部分である)

で示されるプリン塩基またはその官能性等価化合物を、この式(II)のプリン塩基の9位置に所望のアラビノフラノシル環を導入する働きをする化合物と反応させる、あるいは

(C) 式Iにおいて、Rがヒドロキシである相当する化合物を製造する場合に、式Iにおいて、Rがアミノである相当する化合物を、このアミノ基をヒドロキシ基に変換する作用をする反応剤（たとえばアデノシンデアミナーゼ）と反応させる。

その後、または前記反応と同時的に、下記の任

方法(A)について、基Aは保護されているヒドロキシ基、たとえば式(I)に関して前記した種類のエステル基、特にアセトキシ基、あるいはトリアルキルシリルオキシ基、たとえばト-ブチルジメチルシリルオキシ基のようなエーテル基、あるいはトリフェニルメトキシのようなアラルコキシ基を表わすことができる。これらの基は、たとえば加水分解により、所望のヒドロキシ基に、あるいはエステル交換により、別種のエステル基に、変換することができる。

方法(ii)について、この方法は式(II)で示される相当するプリン塩基あるいはその塩または保護されている誘導体を2'-デオキシ-2'-フルオロアラビノース誘導体で、たとえば適当なペントシル転移酵素の存在の下で、処理することにより行なうことができる。

式(I)で示される化合物は、それぞれホスホリル化剤（たとえば POCl_3 ）または適当なエステル化剤（たとえば酸ハライドまたは酸無水物）との反応により、医薬的に許容されうるリン酸エステ

ルまたはその他のエステルに変換することができる。そのエステルを含む式(1)で示される化合物は慣用の方法で、たとえば適当な塩基で処理することによりその医薬的に許容されうる塩に変換することができる。式(1)で示される化合物のエステルまたは塩は、たとえば加水分解により、親の化合物に変換することができる。

次例は本発明を説明しようとするだけのものであり、本発明の範囲をいづれの点でも制限しようとするものではない。次例で用いられている、「活性成分」の用語は式(1)で示される化合物またはその医薬的に許容されうる誘導体を意味する。

例 1

2, 6-ジアミノ-9-(2-デオキシ-2-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)-9H-プリン

2, 6-ジアミノプリン(この化合物は Pacific Chemical Laboratories から入手できる; 1.0g, 6.4 ミリモル)および1-(2-デオキシ-2-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)チミン

生成物をシリカゲル上で溶剤としてアセトニトリル/水(9/1)を用いてクロマトグラフィ処理し、引続いてシリカゲル上で溶剤としてクロロホルム/メタノール/水(80/20/2)を用いてクロマトグラフィ処理して、精製する。溶剤を減圧で除去し、残留物を水に溶解し、次いで凍結乾燥させ、標題の化合物0.2gを生成する。この生成物は1.4水和物であることが分析された。

元素分析: $C_{10}H_{15}FN_5O_3 \cdot 1.4 H_2O$ について、
計算値: C, 38.81; H, 5.15; N, 27.16; P, 6.14

実測値: C, 38.66; H, 5.07; N, 26.83; P, 6.52

構造は 1H -NMR によりさらに確認した。

例 2

9-(2-デオキシ-2-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)グアニン

例1におけるようにして生成された2, 6-ジアミノ-9-(2-デオキシ-2-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)-9H-プリン(0.1g, 0.35ミリモル)を水10mlに溶解する。牛腸アデノシンデアミナーゼ(10 I.U.,

(この化合物は U.H.Tann 等による J.Org.Chem.

50: 3647頁、1985年に記載されている; 0.3g, 1.2ミリモル)を、0.04g(重量/容量)カリウムアジド含有5mMリン酸カリウム緩衝液(pH 7.0)100mlに懸濁する。DEAE-セルロース69ml上に吸着させたチミジンホスホリラーゼ(160,000 I.U.)およびプリンスクレオシドホスホリラーゼ(290,000 I.U.)

(これらは T.A.Krenitsky 等による Biochemistry, 20, 3615頁、1981年および米国特許第4,381,444号に記載されている)を加え、懸濁液を37℃で1日間振りまぜる。懸濁液を次いで、50℃で1日間振りまぜ、この時点で、2, 6-ジアミノプリン2.0gを加える。50℃でさらに4日間振りまぜた後、反応混合物を濾過する。濾過ケーキを水で洗浄し、濾液を集め、次いで溶媒を減圧で除去する。残留物を水に溶解し、2.5×17cm AGIX-2-ヒドロオキサイド(Bio-Rad)カラムに適用する。カラムを水で洗浄した後に、生成物をメタノール/水(9/1)で溶出する。

Boehringer Mannheim)を加え、溶液を37℃で1日間インキュベートする。溶媒を減圧で除去する。残留物をアセトニトリル/水(85/15)に溶解し、次いでシリカゲル上で溶剤としてアセトニトリル/水(85/15)を用いてクロマトグラフィ処理する。生成物を含有する留分を集め、溶媒を減圧で除去する。残留物を水に溶解し、次いで凍結乾燥させ、標題の化合物0.14gを生成する。生成物は1.1水和物であることが分析された。

元素分析: $C_{10}H_{12}FN_5O_4 \cdot 1.1 H_2O$ について、

計算値: C, 39.37; H, 4.69; N, 29.96

実測値: C, 39.46; H, 4.63; N, 22.98

構造は 1H -NMR によりさらに確認した。

例 3

2-アミノ-6-(シクロプロピルアミノ)-9-(2-デオキシ-2-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)-9H-プリン

a) 2-アミノ-6-(シクロプロピルアミノ)-9H-プリン塩酸塩

MeOH (100 ml) 中の 2-アミノ-6-クロ
ロプリン (4.6 g、27.5 ミリモル) およびシク
ロプロピルアミン (12.5 g、220 ミリモル、
8 当量) の溶液を 50℃ で 18 時間加熱する。次
いで、2-メトキシエタノール (50 ml) を加え、
反応混合物を 70℃ でさらに 6 時間加熱する。冷
却した後に、少量の未反応原料を濾別し、濾液を
蒸発させ、次いでシリカゲルカラムで抽出液とし
て CHCl_3 : 5% ~ 10% MeOH を用いて精製する。
生成物を次いで、MeOH から 2 回、次いで EtOH か
ら 1 回、塩酸塩として再結晶させ、生成物 1.45
g (23%) を得る；融点：253 ~ 257℃。
元素分析： $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_6 \cdot \text{HCl} \cdot 1.25\text{H}_2\text{O}$ について、
計算値：C, 41.57; H, 5.01; N, 36.35; Cl, 15.34
実測値：C, 41.55; H, 5.01; N, 36.28; Cl, 15.0

b) 2-アミノ-6-(シクロプロピルアミノ)
-9-(2-デオキシ-2-フルオロ-β-D-
アラビノフラノシル)-9H-プリン
1, 2-デオキシ-2-フルオロ-β-D-2
-アミノ-6-(シクロプロピルアミノ)プリン

溶剤としてクロロホルム/メタノール/水 (85
/ 15 / 1.5) を用いて、順次クロマトグラフィ
処理して精製する。凍結乾燥させ、標題の化合物
0.045 g を水和物として生成する。

元素分析： $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{FN}_6\text{O}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$ について
計算値：C, 45.61; H, 5.59; N, 24.55
実測値：C, 45.80; H, 5.54; N, 24.43
構造は ^1H -NMR によりさらに確認した。

例 4

2-アミノ-9-(2-デオキシ-2-フルオ
ロ-β-D-アラビノフラノシル)-6-メト
キシ-9H-プリン
2-アミノ-6-メトキシプリン (0.4 g、
2.4 ミリモル；この化合物は R.W.Balsiger およ
び J.A.Montgomery により J.Org.Chem.、20、
1573 頁、1960 年の記載に従い製造するこ
とができる) および 1-(2-デオキシ-2-フ
ルオロ-β-D-アラビノフラノシル)チミン
(0.4 g、1.5 ミリモル；この化合物は C.H.Tann
等による J.Org.Chem.、50、3647 頁、1985

塩酸塩 (0.5 g、2.2 ミリモル) および 1-(2-
デオキシ-2-フルオロ-β-D-アラビノフ
ラノシル)チミン (この化合物は C.H.Tann 等
による J.Org.Chem.、50、3647 頁、1985
年に記載されている；0.5 g、1.9 ミリモル) を
0.04% (重量/容量) カリウムアジド含有 5 mM
リン酸カリウム緩衝液 (pH 7.0) 6 ml に溶解する。
チミジンホスホリラーゼ (16,000 I.U.) お
よびプリンヌクレオシドホスホリラーゼ (5,500
I.U.) (これらは T.A.Krenitsky 等による Bio-
chemistry、20、3615 頁、1981 年およ
び米国特許第 4,381,444 に記載されている)
を加え、反応混合物を 37℃ でインキュベートす
る。20 日間後に、反応混合物を濾過する。濾液
にメタノールを加え、タンパク質を沈殿させ、懸
濁液を次いで濾過する。濾液中に含有されている
標題の化合物を AGIX 2-ハイドロオキサイド
(Bio-Rad) 上で溶剤として水を用いて、引続
いてシリカゲル上で溶剤としてアセトニトリル/
水 (95/5) を用いて、次いでシリカゲル上で

年に記載されている) を 0.04% (重量/容量)
カリウムアジド含有 5 mM リン酸カリウム緩衝液
(pH 7.0) 20 ml に懸濁する。懸濁液の pH を KOH
により 7.0 に調整する。チミジンホスホリラーゼ
(12,000 I.U.) およびプリンヌクレオシド
ホスホリラーゼ (16,000 I.U.) (これらは
T.A.Krenitsky 等による Biochemistry、20、
3615 頁、1981 年および米国特許
第 4,381,444 号に記載されている) を加え、
懸濁液を 37℃ で攪拌する。3 日目に、チミジン
ホスホリラーゼ 8,000 I.U. およびプリンヌク
レオシドホスホリラーゼ 11,100 I.U. をさ
らに加える。15 日目に、反応混合物を 0.05%
(重量/容量) カリウムアジド含有 5 mM リン酸
カリウム緩衝液 (pH 7.0) で 200 ml まで希釈す
る。反応混合物の pH を KOH で 7.0 に調整し、次
いでチミジンホスホリラーゼ 8,000 I.U. およ
びプリンヌクレオシドホスホリラーゼ 11,100
I.U. を加える。43 日目に、1-(2-デオキ
シ-2-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)

チミン0.2gを加える。反応混合物のpHを10 mM H_3PO_4 で6.9に調整し、チミジンホスホリラーゼ8,000 I.U. およびプリンスクレオシドホスホリラーゼ2,800 I.U. を加える。63日目に、懸濁液を濾過する。濾液を蒸発させる。残留物を水に溶解し、次いでメタノール2容量を加え、タンパク質を沈殿させる。懸濁液を濾過し、濾液を蒸発させる。

残留物を水に溶解し、次いで2.5×8 cm AGI×2-ハイドロオキサイド(Bio-Rad)カラムに適用する。カラムを水およびメタノール/水(1/1)で洗浄した後、生成物をメタノール/水(9/1)で溶出する。生成物を含有する留分を集め、溶剤を減圧で除去する。残留物をクロロホルム/メタノール/水(90/10/1)に溶解し、2.5×5.5 cmシリカゲルカラムに適用する。カラムをクロロホルム/メタノール/水(90/10/1)で溶出する。生成物を含有する留分を集め、溶剤を減圧で除去する。残留物を水に溶解し、次いで凍結乾燥させ、標題の化合物0.021gを生

7.0) 25 mlに懸濁する。チミジンホスホリラーゼ(8,000 I.U.) およびプリンスクレオシドホスホリラーゼ(11,100 I.U.) (これらはT.A.Krenitsky等によるBiochemistry、20、3645頁、1981年および米国特許第4,381,444号に記載されている)を加え、反応混合物を37℃で攪拌する。24日目に、チミジンホスホリラーゼ8,000 I.U. およびプリンスクレオシドホスホリラーゼ5,500 I.U. を加える。49日目に、反応混合物を0.04g(重量/容量)カリウムアジド含有5 mMリン酸カリウム緩衝液(pH 7.0) 250 mlで稀釈する。反応混合物のpHをKOHで7.0に調整し、次いでチミジンホスホリラーゼ12,000 I.U. およびプリンスクレオシドホスホリラーゼ8,300 I.U. を加える。79日目に、溶媒を減圧で除去する。残留物を熱い水に溶解し、次いでアセトニトリル2容量を加えて、タンパク質を沈殿させる。一夜にわたり放置した後に、懸濁液を濾過する。濾液を蒸発させる。残留物を熱い水に溶解し、次いで25℃

成する。生成物は0.5水和物であることが分析された。

元素分析: $C_{11}H_{14}PN_5O_4 \cdot 0.5 H_2O$ について、

計算値: C, 42.86; H, 4.90; N, 22.72

実験値: C, 42.92; H, 4.93; N, 22.61

構造は 1H -NMRによりさらに確認された。

例 5

2-アミノ-9-(2-デオキシ-2-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)-6-エトキシ-9H-プリン

2-アミノ-6-エトキシプリン(0.5g、2.8ミリモル; この化合物はR.W.BalsigerおよびJ.A.MontgomeryによるJ.Org.Chem.、25、1573頁、¹⁹⁶⁰~~1960~~年に従って製造することができ)および1-(2-デオキシ-2-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)チミン(0.5、1.9ミリモル; この化合物はC.H.Tann等によるJ.Org.Chem.、50、3647頁、1985年に記載されている)を0.04g(重量/容量)カリウムアジド含有5 mMリン酸カリウム緩衝液(pH

で冷却させる。懸濁液を濾過し、濾液を2.5×8 cm AGI×2-ハイドロオキサイド(Bio-Rad)カラムに適用する。カラムを水およびメタノール/水(1/1)で洗浄した後に、生成物をメタノール/水(9/1)で溶出する。生成物を含有する留分を集め、次いで溶剤を減圧で除去する。残留物をクロロホルム/メタノール/水(90/10/1)に溶解し、2.5×5.5 cmシリカゲルカラムに適用する。カラムをクロロホルム/メタノール/水(90/10/1)で溶出する。生成物を含有する留分を集め、次いで溶剤を減圧で除去する。残留物を水に溶解し、次いで凍結乾燥させ、標題の化合物0.041gを生成する。生成物は0.4水和物であることが分析された。

元素分析: $C_{12}H_{16}PN_5O_4 \cdot 0.4 H_2O$

計算値: C, 44.97; H, 5.28; N, 21.85

実験値: C, 44.97; H, 5.33; N, 21.85

構造は 1H -NMRによりさらに確認された。

例 6

2-アミノ-9-(2-デオキシ-2-フルオ

ロ-β-D-アラビノフラノシル)-9H-プリン

2-アミノプリン(0.3g、2.2ミリモル; Pacific Chemical Laboratories製)および1-(2-デオキシ-2-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)チミン(0.3g、1.2ミリモル; この化合物はC.H.Tann等によるJ.Org.Chem., 50、3647頁、1985年に記載されている)を0.04g(重量/容量)カリウムアジド含有5mMリン酸カリウム緩衝液(pH7.0)25mlに懸濁する。チミジンホスホリラーゼ(12,000 I.U.; これはT.A.Krenitsky等によるBiochemistry, 20、3615頁、1981年に記載されている)を加え、懸濁液を37℃で攪拌する。3日目に、プリンヌクレオシドホスホリラーゼ5,500 I.U. (これはT.A.Krenitsky等によるBiochemistry, 20、3615頁、1981年および米国特許第4,381,444号に記載されている)を加える。18日目に、反応混合物を0.04g(重量/容量)カリウムアジド含有5mM

リン酸カリウム緩衝液(pH7.0)で200mlまで稀釈する。26日目に、2-アミノプリン0.4g、チミジンホスホリラーゼ8,000 I.U. およびプリンホスホリラーゼ2,800 I.U. を加える。41日目に、1-(2-デオキシ-2-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)チミジン0.2g、チミジンホスホリラーゼ8,000 I.U. およびプリンヌクレオシドホスホリラーゼ2,800 I.U. を加える。48日目に、反応混合物を0.04g(重量/容量)カリウムアジド含有5mMリン酸カリウム緩衝液で1,000mlまで稀釈し、次いで2-アミノプリン2.0g、チミジンホスホリラーゼ16,000 I.U. およびプリンヌクレオシドホスホリラーゼ5,500 I.U. を加える。54日目に、2-アミノプリン1g、チミジンホスホリラーゼ8,000 I.U. およびプリンヌクレオシドホスホリラーゼ2,800 I.U. を加える。68日目に、懸濁液をほとんど蒸発乾燥させる。エタノール3容量を加えて、タンパク質を沈殿させ、懸濁液を濾過する。濾液中に含まれている標題の化合物を、

AGI×2-ハイドロオキサイド(Bio-Rad)上で溶剤としてメタノール/水(9/1)を用いてクロマトグラフィ処理し、引続いてシリカゲル上で溶剤としてアセトニトリル/水(95/5)を用いてクロマトグラフィ処理することにより精製する。凍結乾燥させ、標題の化合物0.13gを生成する。生成物は0.3水和物であることが分析された。

元素分析: C₁₀H₁₂PN₅O₃・0.3H₂Oについて、
計算値: C, 43.73; H, 4.62; N, 25.50; P, 6.92
実測値: C, 43.47; H, 4.65; N, 25.22; P, 7.17
構造は¹H-NMRによりさらに確認された。

例 7

錠剤:

下記の製剤A、BおよびCは諸成分をボビドンの溶液で顆粒形成し、次いでステアリン酸マグネシウムを加え、圧縮することにより調製する。

製剤 A	mg/錠剤	mg/錠剤
(a) 活性成分	250	150
(b) 乳糖、B.P. (局方級)	210	126

(c) ボビドン、B.P.	15	9
(d) ナトリウムデンプングリコレート	20	12
(e) ステアリン酸マグネシウム	5	3
	500	300
製剤 B	mg/錠剤	mg/錠剤
(a) 活性成分	250	150
(b) 乳糖	150	90
(c) アビセル(Avicel) pH 101	60	36
(d) ボビドン、B.P.	15	9
(e) ナトリウムデンプングリコレート	20	12
(f) ステアリン酸マグネシウム	5	3
	500	300

製剤 C	mg/錠剤
活性成分	100
乳糖	200
デンプン	50
ボビドン	5
ステアリン酸マグネシウム	4

359

次の製剤 D および E は混合した成分の直接圧縮により調製する。製剤 E 中の乳糖は直接圧縮タイプのものである。

製剤 D	mg/錠剤
活性成分	250
予備ゼラチン化デンプン NP 15	148
ステアリン酸マグネシウム	2
	400

製剤 E	mg/錠剤
活性成分	250
乳糖	150
アピセル	98
ステアリン酸マグネシウム	2
	500

製剤 F (制御放出性製剤)

この製剤は諸成分(下記)をポビドン溶液で顆粒形成し、次いでステアリン酸マグネシウムを加え、圧縮することにより調製する。

(c) ナトリウムデンプングリコレート	25
(d) ステアリン酸マグネシウム	2
	420

製剤 C	mg/カプセル
(a) 活性成分	250
(b) マクロゴール 4000 B.P. (Macrogol)	350
	600

カプセル組成物 C は Macrogol 4000 B.P. を溶融し、溶融物中に活性成分を分散し、次いで溶融物を二部式硬質ゼラチンカプセル中に充填することにより調製する。

製剤 D	mg/カプセル
活性成分	250
レシチン	100
アラキス油	100
	450

カプセル製剤 D はレシチンおよびアラキス油中に活性成分を分散し、分散物を軟質弾性ゼラチン

	mg/錠剤
(a) 活性成分	500
(b) ヒドロキシプロピルメチルセルロース (Methocel K4M Premium)	112
(c) 乳糖、B.P.	53
(d) ポビドン、B.P.	28
(e) ステアリン酸マグネシウム	7
	700

薬物放出は約 6～8 時間にわたり生じ、12 時間後に完了する。

例 8

カプセル製剤

製剤 A

このカプセル製剤は上記例 1 の組成物 D の成分を混和し、二部式硬質ゼラチンカプセル中に充填することにより調製する。製剤 B (下記) は同様の方法で調製する。

製剤 B	mg/カプセル
(a) 活性成分	250
(b) 乳糖、B.P.	143

カプセル中に充填することにより調製する。

製剤 B (制御放出性カプセル)

下記の制御放出性カプセル製剤は成分 a、b および c を押出機により押出し成形し、押出し物を球形にし、次いで乾燥させることにより調製する。乾燥したペレットを次いで放出制御性膜 (d) で被覆し、二部式硬質ゼラチンカプセル中に充填する。

	mg/カプセル
(a) 活性成分	250
(b) 微結晶セルロース	125
(c) 乳糖、B.P.	125
(d) エチルセルロース	13
	513

例 9

注射製剤

製剤 A

活性成分	0.200g
塩酸溶液 (0.1 M)	pH 4.0～7.0 にする適量
水酸化ナトリウム溶液 (0.1 M)	pH 4.0～7.0 にする適量
殺菌水	10 ml

活性成分を水(35~40℃)の大部分中に溶解し、必要に応じて、塩酸または水酸化ナトリウムによりpHを4.0~7.0に調整する。混合物を水で容量まで満たし、殺菌微孔フィルターに通して、無菌10mlコハク色ガラスバイアル(タイプ1)中に濾過し、無菌の栓で封をし、次いでオーバーシールする。

製剤B

活性成分 0.125g
無菌の発熱性物質を含有しない、pH 25ml
7のリン酸塩緩衝液

例10筋肉内注射剤

	<u>重量(g)</u>
活性成分	0.20g
ベンジルアルコール	0.10g
グリコフロール(Glycofurol) 75	1.45g
注射用水	全量を3.00mlにする適量

活性成分をグリコフロールに溶解する。ベンジルアルコールを次いで加え、溶解し、次いで水を

ソルビトール溶液	1.50g
グリセロール	0.75g
分散性セルロース	0.1g
安息香酸ナトリウム	0.005g
風味付与剤	適量
精製水	全量を5.000mlにする量

ソルビトール溶液をグリセロールおよび一部分の精製水と混合する。安息香酸ナトリウムを精製水に溶解し、混合物に加える。分散性セルロースおよび風味付与剤を加え、分散させる。次いで活性成分を加え、分散させ、精製水を容量まで満たす。

例12坐薬

	<u>mg/坐薬</u>
活性成分(63μm)*	250
硬質脂肪、B.P.	1770
(Witepsol H 15 - Dynamic Nobel 社製)	

2020

3mlまで加える。混合物を次いで殺菌微孔フィルターに通して濾過し、無菌3mlコハク色ガラスバイアル(タイプ1)中に密封する。

例11シロツブ

	<u>重量(g)</u>
活性成分	0.25g
ソルビトール溶液	1.50g
グリセロール	2.00g
安息香酸ナトリウム	0.005g
風味付与剤、ピーチ 17.42.3169	0.0125ml
精製水	全量を5.00mlにする適量

活性成分をグリセロールと大部分の水との混合物に溶解する。安息香酸ナトリウム水溶液を次いで、溶液に加え、引続いてソルビトール溶液および最後に風味付与剤を加える。容量を精製水で満たし、よく混合する。活性成分の溶解性が貧弱な場合には、下記の組成物(B)を使用する。

製剤B

	<u>重量(g)</u>
活性成分	0.25g

* 活性成分はその粒子の少なくとも90%が63μmまたはそれ以下の径を有する粉末として使用する。

Witepsol H 15の $\frac{1}{5}$ を蒸気ジャケット付きパン中で、最高45℃において溶解する。活性成分は200μm篩に通し、次いでカツティングヘッドを備えたシルバーソンを用いて、混合しながら溶解基材に加え、なめらかな分散物を生成する。混合物を45℃に保持しながら、残りのWitepsol H 15を懸濁物に加え、攪拌して、均一なミックスの生成を確実にする。懸濁物全体を連続攪拌しながら250μmステンレス鋼篩に通し、次いで40℃まで冷却させる。38℃~40℃の温度で、この混合物2.02gを適当な2mlプラスティック製型中に充填する。この坐薬を室温まで冷却させる。

例13ベツサリー

	<u>mg/ベツサリー</u>
活性成分(63μm)	250

無水デキストロース	380
ジャガイモデンプン	363
ステアリン酸マグネシウム	7
	1,000

7096~7100頁(1985年10月)に記載された方法に従い、HIVに対する活性についてインビトロで試験し、1 μ Mの濃度で活性を有することが見い出された。

上記成分を直接に混合し、生成する混合物の直接圧縮によりペツサリーを調製する。

代理人 浅 村 皓

細胞増殖阻害検定法により細胞毒性を評価する。
96の凹部を有する微滴定皿上に増殖させたペロ(Vero)細胞の継代培養物を異なる稀釈度の薬物にさらし、テトラゾリウム染料(MTT)の吸収を用いて、複製培養物上の細胞生存能力を毎日、測定する。96時間の時点における細胞生存能力の50%を阻害するに要する濃度をCCID₅₀とする。9-(2-デオキシ-2-フルオロ- β -D-アラビノフラノシル)グアニンのCCID₅₀は39 μ Mであつた。

抗ウイルス活性

9-(2-デオキシ-2-フルオロ- β -D-アラビノフラノシル)グアニンを、H.Mitsuya等によりProc.Natl.Acad.Sci.、米国、82巻、